

**KORZYŚCI PŁYNĄCE ZE STOSOWANIA PODAWANIA PODSKÓRNEGO
IMMUNOGLOBULIN, WSPOMAGANEGO REKOMBINOWANĄ LUDZKĄ
HIALURONIDAZĄ WZGLĘDEM KONWENCJONALNEGO SPOSOBU
PODAWANIA**

Wersja 1.0

Elżbieta Olewińska
Mateusz Wasylewski
Kaja Kostrzewska

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3

31-038 Kraków

Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;

Faks: +48 (0) 12 395-38-32

www.hta.pl

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

SPIS TREŚCI

1. STRESZCZENIE	5
2. WSTĘP.....	6
3. PARAMETRY FARMAKOKINETYCZNE LEKÓW	7
4. FARMAKOKINETYKA LECZENIA PNO ZA POMOCĄ SUBSTYTUCJI Ig.....	8
4.1. Porównanie fSClg i konwencjonalnych SClg	10
4.2. Modelowanie farmakokinetyki fSClg	12
4.3. Poziom C_{MIN} Ig jako wskaźnik efektywności leczenia PNO	12
4.4. Modelowanie efektywności terapii fSClg vs SClg.....	13
4.5. Konsekwencje farmakokinetyki fSClg dla finansowania fSClg przez płatnika publicznego	14
5. BIBLIOGRAFIA	16

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
fSCIg	Ułatwione podane immunoglobuliny ludzkiej normalnej drogą podskórną, z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (<i>facilitated SCIg</i>)
Ig	Normalna immunoglobulina ludzka
IVIg	Immunoglobulina ludzka normalna, podawana dożylnie (<i>Intravenous Immunoglobulin</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
p	Wartość p, czyli miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α) (<i>p value</i>)
PNO	Pierwotne niedobory odporności
rHuPH20	Rekombinowana hialuronidaza ludzka (<i>Recombinant human hyaluronidase</i>)
SCIg	Normalna immunoglobulina ludzka podawana podskórną (<i>Subcutaneous Immunoglobulin</i>)

1. STRESZCZENIE

Pierwotne niedobory odporności humoralnej (PNO) są schorzeniami wymagającymi ciągłego (trwającego do końca życia) leczenia za pomocą substytucji immunoglobulin (Ig), które mogą być podawane dożylnie (IVIg) lub podskórnie (SCIg). SCIg są dla pacjenta korzystniejszą alternatywą dla IVIg, ze względu na możliwość samodzielnego podawania w warunkach domowych i mniejsze ryzyko wystąpienia układowych zdarzeń niepożądanych, z drugiej strony SCIg wykazują zmniejszoną względem IVIg biodostępność, przez co wymagają uważnej oceny dawkowania i schematu podawania. Podanie SCIg wspomagane hialuronidazą (fSCIg), ma na celu zwiększenie biodostępności Ig podawanych podskórnym, dzięki obecności rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20).

[Redacted content]

2. WSTĘP

Pierwotne niedobory odporności humoralnej (PNO) są schorzeniami wymagającymi ciągłego (trwającego do końca życia) leczenia za pomocą substytucji immunoglobulin (Ig). Leczenie to ma na celu ochronę pacjenta przed nawracającymi, poważnymi infekcjami, które mogą doprowadzić do uszkodzeń narządów, a nawet śmierci. Do niedawna dożylne podawanie Ig (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) stanowiło najbardziej rozpowszechnioną formę ich substytucji. W ostatnich latach wykazano, że podskórne podawanie Ig (*subcutaneous immunoglobulin*, SCIg), stanowi korzystną alternatywę dla IVIg. [1–3]

Podawanie podskórne Ig może być w ocenie pacjenta korzystniejszą alternatywą dla IVIg, ze względu na możliwość samodzielnego podawania w warunkach domowych i mniejsze ryzyko wystąpienia układowych zdarzeń niepożądanych (AE). Niemniej jednak, z uwagi na podskórną drogę podania, SCIg wykazują zmniejszoną względem IVIg biodostępność, przez co wymagają uważnej oceny dawkowania i schematu podawania. [1, 4]

Preparat HyQvia (tj. immunoglobulina ludzka normalna, podawana podskórnie wraz z rekombinowaną ludzką hialuronidazą lub inaczej *facilitated* SCIg, fSCIg) stanowi innowacyjne podejście do problemu zmniejszonej biodostępności leczenia, związanej ze stosowaniem SCIg. Podawanie podskórne Ig jest w tym wypadku wspomagane wcześniejszym zastosowaniem rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20), co pozwala na zniwelowanie niedogodności, płynących z wyboru podskórnej drogi podania, takich jak zmniejszona objętość płynu/substancji, jaka może być podana w jednym miejscu (a zatem zmniejszenie liczby miejsc wkłucia, częstotliwości podawania i dawki koniecznej do osiągnięcia tego samego efektu terapeutycznego, jak w przypadku IVIg), przy jednoczesnym zwiększeniu biodostępności leczenia oraz przyspieszeniu samej procedury infuzji.

W dalszych rozdziałach przedstawiono omówienie farmakokinetyki IVIg, SCIg oraz fSCIg, z porównaniem korzyści i ograniczeń płynących ze stosowania każdej z tych terapii.

3. PARAMETRY FARMAKOKINETYCZNE LEKÓW

Farmakokinetyka substancji opisuje stężenie danego leku w surowicy, innych płynach lub tkankach, będące funkcją czasu od podania tego leku. Zależność jest najczęściej przedstawiana w formie wykresu zmian stężenia leku w czasie, na którym można wyróżnić charakterystyczne punkty:

- C_{MAX} – maksymalne stężenie substancji w surowicy po podaniu leku, zazwyczaj najwyższe dla dożylnych form podania, gdyż wtedy substancja od razu dostaje się do krwioobiegu,
- C_{MIN} – najmniejsza wartość stężenia substancji na krzywej zależności od czasu, w praktyce oznacza stężenie leku przed następnym podaniem. [5]

Pole powierzchni pod wykresem (AUC) pokazuje jak zmienia się stężenie pojedynczej dawki leku w czasie. W przypadku Ig oznacza to, ile substancji dostało się do krwioobiegu w czasie, jaki upłynął od podania. [5]

Biodostępność opisuje jaka część podanego leku dociera do krwioobiegu w niezmienionej formie. Jeśli lek podawany jest dożylnie, jego biodostępność zgodnie z definicją wynosi 100%, natomiast może ona ulec zmniejszeniu, gdy lek jest podawany innymi drogami (np. doustnie, podskórnym lub wziewnie). Jest to uzależnione od niecałkowitego metabolizmu i/lub wchłaniania i może różnić się w zależności od pacjenta. [5]

Stężenie minimalne leku lub substancji we krwi pacjenta (ang. *through level*, C_{MIN}), zależy od trzech czynników, których modyfikacja pozwala na modulowanie stężenia we krwi pacjenta:

- dawki,
- częstotliwości podawania,
- biodostępności.

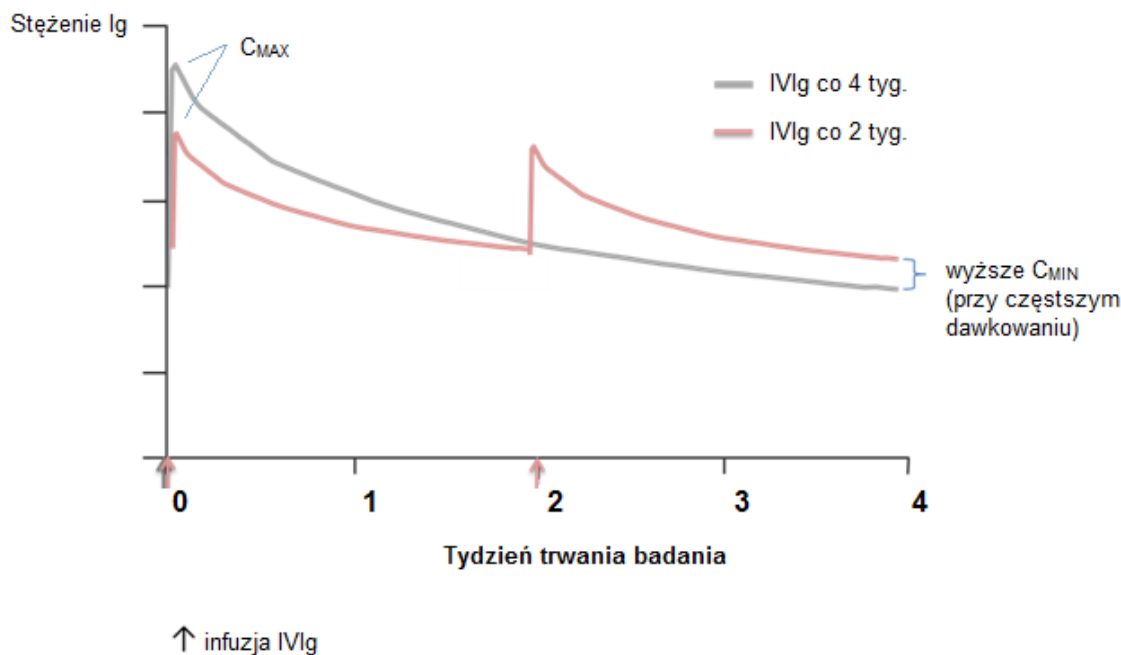
4. FARMAKOKINETYKA LECZENIA PNO ZA POMOCĄ SUBSTYTUCJI IG

Po podaniu **IVIg**, zmiany stężenia immunoglobulin w surowicy można podzielić na dwie fazy:

- gwałtowny wzrost, po którym następuje szybki spadek (w ciągu 7 dni od podania), który wiąże się z przechodzeniem Ig z układu krążenia do układu limfatycznego i płynu zwniętrzkomórkowego
- dalszy powolny spadek stężenia, związany z katabolizmem Ig w limfie i tkankach. [6]

Poniżej schematycznie przedstawiono, jak zmienia się poziom C_{MIN} w osoczu po dożylnym podaniu Ig, w zależności od tego, czy zastosowano podawanie co 4 czy co 2 tygodnie (Wykres 1). Częstsze podawanie prowadzi do uzyskania wyższych poziomów C_{MIN} , obserwowanych we krwi pacjenta. [7]

Wykres 1.
Porównanie farmakokinetyki IVIg przy podaniach co 2 i co 4 tyg.



SCIg charakteryzują się odmiennym profilem farmakokinetycznym, niż IVIg. [8, 9] Ze względu na podskórną drogę podania, znacząca część Ig nie dociera do krwioobiegu, co zmniejsza ich biodostępność względem IVIg do poziomu ok. 65–69% (przy biodostępności IVIg na poziomie 100%). [10] Podawanie SCIg w taki sam sposób jak IVIg (tj. w takich samych odstępach i dawce), prowadzi zatem do zmniejszonego względem IVIg poziomu C_{MIN} , ze względu na mniejszą biodostępność terapii stosowanej podskórną. SCIg (bez rHuPH20), jest najczęściej podawana raz na tydzień, choć możliwe jest również skrócenie lub wydłużenie odstępu pomiędzy dawkami, nie rzadziej jednak niż raz na dwa

tygodnie. Konieczność stosowania częściej niż IVIg, podyktowana jest ograniczoną objętością płynu, jaka może jednorazowo zostać podana podskórną. [11]

SCIg podawana co tydzień lub co 2 tyg., wykazuje względnie stabilny poziom C_{MIN} . Jest on również bardziej stabilny w porównaniu z poziomem obserwowanym dla IVIg. [13]

Niższe stężenia Ig w krążeniu obwodowym po podaniu podskórnym, mogą być związane z rozkładem Ig przez zewnątrzkomórkowe proteazy, niekwalencyjne wiązanie z elementami macierzy zewnątrzkomórkowej i/lub zmieniony profil wiązania do noworodkowych receptorów Fc (FcRn). [4] Hialuronian będący jednym ze składników macierzy zewnątrzkomórkowej, to hydrofilowa, żelowa substancja wypełniająca przestrzeń pomiędzy pozostałymi elementami macierzy, takimi jak włókna kolagenowe i elastynowe. W odróżnieniu od elementów utrzymujących strukturę tkanki podskórnej, hialuronian charakteryzuje się szybką regeneracją (odtworzeniem w ciągu godzin lub dni). [14, 15] Stanowi on barierę dla przepływu większych ilości płynów podawanych do tkanek podskórnych, co zmniejsza objętość jaka może być podana za jednym razem (tj. w pojedynczym miejscu iniekcji). Prowadzi to do zmniejszenia biodostępności SCIg o 35–40% w porównaniu z IVIg. [14]

W celu zwiększenia biodostępności leczenia, można stosować zwiększoną dawkę Ig, częstsze podania i większą liczbę miejsc samego podania/iniekcji, jednak może się to wiązać ze spadkiem jakości życia pacjentów oraz zmniejszeniem ich satysfakcji z terapii (co potencjalnie może przewyższać zalety stosowania SCIg w porównaniu do IVIg). U niektórych pacjentów ograniczenia konwencjonalnej terapii SCIg mogą prowadzić do zmniejszenia stopnia przestrzegania zaleceń terapii, co może niekorzystnie odbić się na zdrowiu pacjenta.

Podanie SCIg wspomaganą hialuronidazą (**fSCIg**), ma na celu zwiększenie biodostępności Ig podawanych podskórną, dzięki obecności rHuPH20, która naśladując aktywność endogennej ludzkiej hialuronidazy, prowadzi do depolimeryzacji hialuronianu w tkance podskórnej w miejscu podania. Wcześniejsze podanie rHuPH20 eliminuje więc opór dla przepływu większych objętości substancji, co prowadzi do zwiększenia biodostępności podawanych substancji, przy jednoczesnym zmniejszeniu częstotliwości podawania oraz zmniejszenia – liczby miejsc iniekcji. [8] Depolimeryzacja hialuronianu pozwala na podanie do 30-krotnie większych objętości Ig w jednym miejscu oraz przeprowadzenie 10-15-krotnie szybszych infuzji w porównaniu z konwencjonalnymi SCIg. [16, 17]

4.1. Porównanie fSClg i konwencjonalnych SClg

- fSClg mogą być podawane z częstotliwością zbliżoną do IVlg.
- Biodostępność fSClg jest ok. 20% wyższa niż obserwowana dla konwencjonalnych SClg
- fSClg pozwala osiągnąć podobne jak w przypadku IVlg wartości stężenia Ig.
- Dawkowanie fSClg można, podobnie jak SClg, modulować w celu zwiększenia biodostępności leczenia.

W odróżnieniu od SClg niewspomaganych hialuronidazą, fSClg może być podawana z częstotliwością zbliżoną do IVlg, czyli co 3–4 tyg. Charakteryzuje się ona jednak mniejszą w porównaniu z IVlg częstością działań niepożądanych, prawdopodobnie ze względu na niższe wartości C_{MAX} . [15]

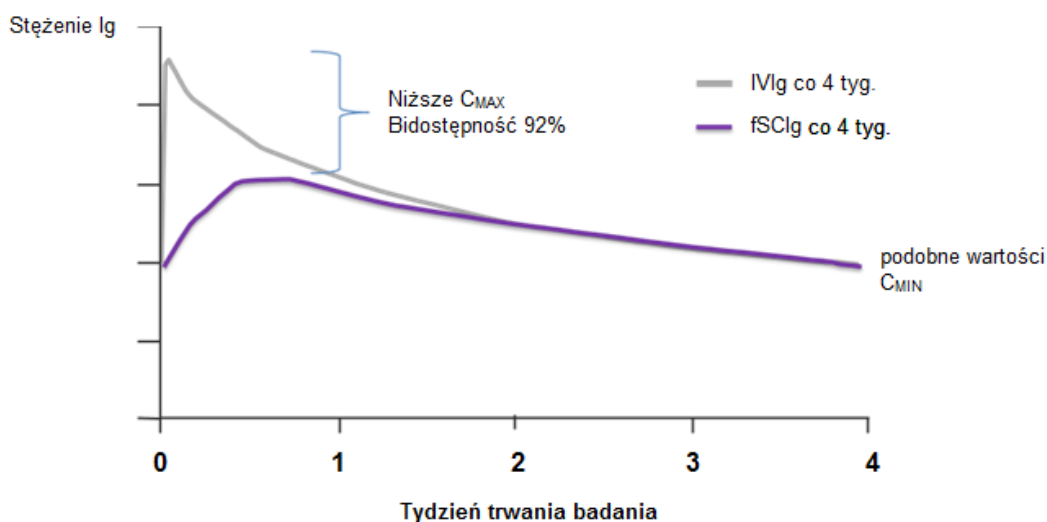
W badaniach 3 fazy wykazano biorównoważność fSClg względem IVlg, gdy były one podawane w dawce odpowiadającej 108% dawki IVlg. Po skorygowaniu o różnice w schematach dawkowania IVlg i fSClg wykazano, że biodostępność fSClg wynosiła ok. 86% względem IVlg, co stanowi wartość ok. 20% większą niż dla konwencjonalnych SClg. [10, 16, 18]



Wykres

poniżej przedstawia porównanie parametrów farmakokinetycznych IVlg i fSClg (Wykres 2). [19]

Wykres 2.
Porównanie parametrów farmakokinetycznych IVlg i fSClg



Poniżej (Tabela 1) przedstawiono porównanie terapii z wykorzystaniem fSClg względem konwencjonalnych SClg w odniesieniu do parametrów dotyczących podania Ig, jak również występowania działań niepożądanych i biodostępności leczenia w porównaniu z IVIg.

Tabela 1.
Porównanie fSClg względem konwencjonalnych SClg

Parametr	fSClg	SClg
Objętość podania	↑	↓
Liczba miejsc infuzji	↓	↑
Odstęp między dawkami	↑	↓
Działania niepożądane (AE)	=	=
Biodostępność wzg. IVIg	↑	↓

Preferencje pacjentów z PNO względem stosowanego leczenia

Badania dotyczące preferencji pacjentów z PNO wykazały, że najbardziej pożądane jest leczenie w warunkach domowych za pomocą jak najmniejszej liczby dawek, miejsc iniekcji oraz z jak najkrótszym czasem samej infuzji. [20, 21] Ze względu na możliwość jednorazowego podania większych objętości, a co za tym idzie mniejszą liczbą miejsc iniekcji, pacjenci mogą uznać za korzystniejsze stosowanie fSClg (nawet jeśli jest ono podawane z taką samą częstotliwością, jak konwencjonalne SClg). Dodatkowo, zwiększona biodostępność fSClg w porównaniu z konwencjonalną terapią podskórną, może zwiększać stopień przestrzegania zaleceń dotyczących terapii (możliwość samodzielnego podawania, za pomocą jednej igły w jednym miejscu iniekcji), co w konsekwencji może prowadzić do lepszych wyników leczenia. [9, 16, 19]

W badaniu 3 fazy większość (97%) infuzji fSClg była dobrze tolerowana przez pacjentów (bez zmniejszenia szybkości, przerywania lub zaprzestania). [16] W tabeli poniżej przedstawiono porównanie schematów dawkowania fSClg i konwencjonalnych SClg (Tabela 2).

Tabela 2.
Różnice w schematach dawkowania fSClg i SClg [8, 9]

Parametry schematów dawkowania	fSClg (HyQvia)		SClg (Hizentra)	
	co 4 tyg.	co 2 tyg.	co 1 tyg.	co 2 tyg.
Liczba infuzji w ciągu 4 tyg.	1	2	4	2
Liczba miejsc iniekcji w ciągu 4 tyg.	1	2	8	8
Dawka (objętość) podawana na infuzję	40 g (400 ml)	20 g (200 ml)	10 g (50 ml)	20 g (100 ml)

4.2. Modelowanie farmakokinetyki fSClg

[REDACTED]

4.3. Poziom C_{MIN} Ig jako wskaźnik efektywności leczenia PNO

Celem terapii PNO prowadzonej za pomocą substytucji immunoglobulin, jest podniesienie poziomów Ig w surowicy pacjentów, co ma doprowadzić do zmniejszenia ryzyka infekcji. Leczenie (droga podania, dawka i częstotliwość dawkowania) jest zazwyczaj dostosowane do konkretnego pacjenta, w celu zoptymalizowania uzyskanej odpowiedzi klinicznej. Istnieje relacja pomiędzy poziomem C_{MIN} Ig we krwi pacjenta, a częstością infekcji. [2, 23]

W randomizowanym badaniu porównującym dwa schematy dawkowania IVIg – niską (0,3 i 0,4 g/kg co 4 tyg.) i wysoką dawką (0,6 i 0,8 g/kg co 4 tyg.), leczenie za pomocą wyższej dawki zwiększało średnie C_{MIN} o 45%, jednocześnie prowadząc do istotnego zmniejszenia liczby (3,5 vs 2,5 infekcji na pacjenta, $p = 0,004$) i czasu trwania infekcji (mediana 33 vs 21 dni, $p = 0,015$). Częstość występowania AE nie różniła się pomiędzy schematami dawkowania. [24]

Metaanaliza 17 badań dotyczących stosowania IVIg, obejmujących łącznie 2,127 pacjento-lat obserwacji wykazała, że częstość zapalenia płuc była odwrotnie proporcjonalna do C_{MIN} Ig we krwi. Wykazano również 27% spadek w częstości występowania zapalenia płuc na każdy wzrost C_{MIN} o 100 mg/dL. [2] Również metaanaliza badań dotyczących konwencjonalnych SClg wykazała

podobną do obserwowanej dla IVIg, odwrotną korelację między częstością infekcji i poziomami C_{MIN} Ig. [23]

4.4. Modelowanie efektywności terapii fSClg vs SClg

Na podstawie przeprowadzonych analiz farmakokinetyki fSClg i poziomu C_{MIN} jako wskaźnika efektywności leczenia PNO można przeprowadzić symulację efektów klinicznych zamiany SClg na fSClg przy zachowaniu stałej dawki immunoglobulin. Modelowany efekt kliniczny wynika z wykorzystania zwiększonej biodostępności fSClg względem SClg.

W przeprowadzonych obliczeniach wykorzystane zostały następujące zależności:

- Spadek częstości występowania zapalenia płuc na każdy wzrost C_{MIN} o 100 mg/dL wynosi 27%. [2].

Zgodnie z obowiązującym programem lekowym leczenia pierwotnych niedoborów odporności u pacjentów dorosłych, dawkowanie preparatów immunoglobulin powinno prowadzić do osiągnięcia C_{MIN} w wysokości co najmniej 5,0 g/L (= 500 mg/dL) [25]. Uwzględniając powyższe dane, zmiana SClg na fSClg u pacjenta, u którego osiągnany C_{MIN} , może skutkować W przypadku, gdy wyjściowy poziom C_{MIN} u pacjenta leczonego SClg był wyższy niż minimalny poziom wymagany zapisami programu (tj. 500 mg/dL),

Tabela 3.
Modelowanie efektu klinicznego zastąpienia SClg przez fSClg przy zachowaniu dawki Ig

Parametr	Wartość parametru	Dane / sposób obliczeń
C_{MIN} przy zastosowaniu SClg	500 mg/dL	Zapisy programu lekowego B.62 [25]
Spadek częstości występowania zapalenia płuc w relacji do C_{MIN}	27% na każde 100 mg/dL	Orange 2010 [2]

W przypadku takiego rozwiązania, oszczędności finansowe dla płatnika publicznego pojawiają się w postaci obniżenia kosztów leczenia infekcji u chorych z niedoborami odporności.

4.5. Konsekwencje farmakokinetyki fSClg dla finansowania fSClg przez płatnika publicznego

Różnica biodostępności fSClg i SClg może być rozważana nie tylko w kontekście efektów klinicznych terapii, lecz również w odniesieniu do kwestii finansowania Ig przez płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia).

W programie lekowym wskazuje się, by dawkowanie leków dostosowywane było w ten sposób, by zachowany został poziom C_{MIN} w wysokości co najmniej 500 mg/dL. W sytuacji, gdy celem jest właśnie zachowanie stałego poziomu C_{MIN} , różnice biodostępności fSClg i SClg można wykorzystać w ten sposób, by dążyć do podawania niższych dawek fSClg niż uprzednio stosowanych dawek SClg.

Dopuszczenie w opisie programu lekowego ewentualnego zmniejszenia dawki Ig oznacza w szczególności, że w przypadku wprowadzenia oddzielnego limitu finansowania fSClg i SClg, możliwe byłoby zastosowanie wyższego limitu finansowania fSClg niż SClg (w przeliczeniu na 1 g Ig), bez podwyższania kosztu terapii substytucyjnej.

Tym samym, w przypadku rozważania obowiązującego od 1 listopada 2015 r, limitu finansowania SClg na poziomie 215,46 zł/1g Ig,

Tabela 4.
Odrębny limit finansowania fSClg – obliczenia

Parametr	Limit finansowania SClg w roku 2014 [26]	Aktualny limit finansowania SClg (11–12.2015) [25]
SClg – limit z obwieszczenia Ministra Zdrowia – za 1 g Ig	240,98 zł	215,46 zł
fSClg – progowy limit za 1 g Ig		

W tabeli poniżej zestawione zostały potencjalne limity finansowania dla poszczególnych opakowań preparatu fSClg określone przy założeniu wskazanych powyżej progów finansowania.

Tabela 5.
Progowe wysokości limitu finansowania dla fSClg

Opakowanie fSClg	Masa Ig w opakowaniu [g]	Limit wyznaczany w odniesieniu do limitu finansowania SClg w roku 2014 [26]	Limit wyznaczany w odniesieniu do aktualnego limitu finansowania SClg (11–12.2015) [25]
HyQvia 100 mg/ml, 1 fiol a 25 ml + 1 fiol a 1,25 ml	2,5	■	■
HyQvia 100 mg/ml, 1 fiol a 50 ml + 1 fiol a 2,5 ml	5	■	■
HyQvia 100 mg/ml, 1 fiol a 100 ml + 1 fiol a 5 ml	10	■	■
HyQvia 100 mg/ml, 1 fiol a 200 ml + 1 fiol a 10 ml	20	■	■
HyQvia 100 mg/ml, 1 fiol a 300 ml + 1 fiol a 15 ml	30	■	■

5. BIBLIOGRAFIA

1. Jolles S. Hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin in primary immunodeficiency. *ImmunoTargets and Therapy*. 2013; (2):125–133.
2. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, i in. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clinical Immunology*. 2010; 137(1):21–30.
3. Berger M, Rojavin M, Kiessling P, i in. Pharmacokinetics of subcutaneous immunoglobulin and their use in dosing of replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*. 2011; 139(2):133–141.
4. Wang W, Wang E, Balthasar J. Monoclonal Antibody Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2008; 84(5):548–558.
5. Anderson PL. TheBody.com. The ABCs of Pharmacokinetics. What's PK (Pharmacokinetics) Got to Do With It? <http://www.thebody.com/content/art875.html> (29.10.2015).
6. Bonilla FA. Pharmacokinetics of Immunoglobulin Administered via Intravenous or Subcutaneous Routes. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2008; 28(4):803–819.
8. ChPL HyQvia SCIg. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002491/WC500143851.pdf.
9. Wasserman RL. Overview of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of IgG in primary immunodeficiencies. *Immunotherapy*. 2014; 6(5):553–567.
10. Berger M, Jolles S, Orange JS, i in. Bioavailability of IgG administered by the subcutaneous route. *Journal of clinical immunology*. 2013; 33(5):984–990.
11. Hizentra, Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Liquid. Prescribing Information. <http://labeling.cslbehrling.com/PI/US/Hizentra/EN/Hizentra-Prescribing-Information.pdf> (30.10.2015).
12. Wasserman RL, Irani A-M, Tracy J, i in. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous immune globulin (human), 10% caprylate/chromatography purified in patients with primary immunodeficiency disease. *Clinical and experimental immunology*. 2010; 161(3):518–526.
13. Stein M, Wasserman RL, Melamed I, i in. Pharmacokinetics (PK) of Human Immunoglobulin 10% (IgG) Administered Intravenously (IGIV), Subcutaneously (IGSC) or Facilitated Subcutaneously with Recombinant Human Hyaluronidase (IGHy): Subset of Patients with Primary Immunodeficiencies (PI) - poster 254. 15th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID) 2012.
14. Frost GI. Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2007; 4(4):427–440.
15. Bookbinder LH, Hofer A, Haller MF, i in. A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics. *Journal of Controlled Release*. 2006; 114(2):230–241.
16. Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, i in. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012; 130(4):951–957.e11.
17. Wasserman R, Stein M, Kobrynski L, i in. Long term safety, efficacy, and tolerability of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of immunoglobulin G (HyQvia; IGHy) in patients aged < 16 years with primary immunodeficiencies. Poster 103. *Long term safety, efficacy, and tolerability of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of immunoglobulin G (HyQvia; IGHy) in patients aged < 16 years with primary immunodeficiencies*. Poster 103. 2015; Clinical Immunology Society Annual Meeting; Houston, TX, April 9-12, 2015. .
18. HyQvia, [Immune Globulin Infusion 10% (Human) with Recombinant Human Hyaluronidase] Solution for subcutaneous administration. Prescribing information. http://www.baxalta.com/assets/documents/HYQVIA_PI.pdf (30.10.2015).
19. Stein M. Enzyme-Facilitated Subcutaneous IgG. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2012.;
20. Espanol T, Prevot J, Drabwell J, i in. Improving current immunoglobulin therapy for patients with primary immunodeficiency: quality of life and views on treatment. *Patient Preference and Adherence*. 2014; 8:621–629.
21. Mohamed AF, Kilambi V, Luo MP, i in. Patient and parent preferences for immunoglobulin treatments: a conjoint analysis. *Journal of Medical Economics*. 2012; 15(6):1183–1191.

23. Orange JS, Belohradsky BH, Berger M, i in. Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *Clinical and experimental immunology*. 2012; 169(2):172–181.
24. Eijkhout HW, van Der Meer JW, Kallenberg CG, i in. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Annals of Internal Medicine*. 2001; 135(3):165–174.
25. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>.
26. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-pazdziernika-2014-r>. (31.10.2014).